

症例報告

小腸瘻から排泄されたオキシコドン徐放錠ゴーストピルのオキシコドン含量

山崎 裕* 片山 貴弘** 村田 京子***
小野 裕子***

Oxycodone “ghost pills” excreted through the enterocutaneous fistula

Yutaka YAMAZAKI, Takahiro KATAYAMA, Kyoko MURATA
Yuko ONO

Key words : oxycodone ghost pills — enterocutaneous fistula

はじめに

オキシコドン徐放錠（オキシコンチン[®]）は、わが国で2003年に発売開始となり、現在当院で最も多く処方されているオピオイド鎮痛薬である。適応はがん性の痛みで、小用量の製剤があるため、WHO 方式がん性の痛みの治療法で第2段階から使用可能という特徴がある。

オキシコドン徐放錠は錠剤の骨格が強いいため、まれに便中にゴーストピルと呼ばれる脱け殻が排泄されることが知られている¹⁾。しかしその場合、残った錠剤にはきわめてわずかな残量しか検出されず、有効成分はほぼ体内に吸収されているため、特に臨床的な問題は生じないことが報告されている^{2,3)}。他の多くの薬剤と同様、オキシコドン徐放錠も小腸から吸収される。このため小腸皮膚瘻が存在する場合、瘻から排泄されたゴーストピルにどの程度薬剤が残存しているかは明らかでない。

今回われわれは、小腸瘻を有する患者から排泄されたゴーストピルの薬剤含量を測定する機会を得たので報告する。

症 例

症例1：64歳、男性。

既往歴、家族歴：特記すべきこと無し。

経過：X-11年に直腸がんでマイルズ手術施行。術後に補助化学療法をおこない、以後経過観察されていた。

X-2年に直腸がんの術後再発および腸閉塞、両側水腎症を発症して入院治療が開始された。入院翌日に、消化管穿孔をきたし緊急手術で小腸部分切除をおこなった。術中所見として、小腸が骨盤内の再発腫瘍に巻き込まれ穿孔していた。緊急手術の12日後に臍部付近の創口開部と小腸の間に交通があることが判明した。栄養不良のため閉鎖処置はせずにT-tubeを挿入して、小腸皮膚瘻とした。退院後は化学療法を継続した。X-1年12月から下腹部の痛みの増悪に対してオピオイド鎮痛薬が開始され、X年1月7日よりオキシコドン徐放錠の内服が開始された。3日後の1月10日に小腸皮膚瘻からゴーストピル排泄の報告があり、以後断続的に排泄が継続した。ゴーストピルが排泄されても特に痛みの訴えに変化は見られなかった。同年1月に退院して、その後も入退院を繰り返していたが、X年4月初旬に全身状態増悪のため入院治療を開始した。内服困難のためオキシコドン徐放錠（80mg/日）は中止して、同力価となるオキシコドン注射薬の持続投与（60mg/日）に変更した。鎮痛効果に特に差は見られず、オピオイドの過量症状も見られなかった。その後も症状に応じて緩和医療を継続し、X年7月下旬に永眠された。

症例2：57歳、女性。

既往歴、家族歴：特記すべきこと無し。

経過：子宮体がん、卵巣がんに対してX-3年に子宮全摘および両側付属器切除、大網切除手術が施行された。術後化学療法を開始して、同年に二次手術として直腸切除と人工肛門造設が施行された。X-2年に腸閉塞

*市立函館病院 緩和ケア科

**市立函館病院 薬局

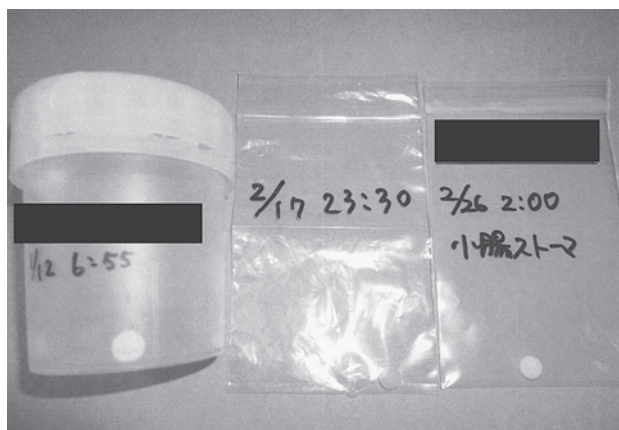
***市立函館病院 看護局

となり小腸切除術が施行された。その後も化学療法を継続していた。X-1年に両側肺塞栓症となり、ワーファリン内服を開始した。X年に膣の断端から腫瘍浸潤による出血を認め、止血目的に放射線治療を開始した。MRIによる画像診断上、膣断端の再発腫瘍に小腸が巻き込まれて交通を生じて、小腸腫瘍を形成していた。同部位の痛みに対して1月20日よりオキシコドン徐放錠の内服を開始した。2月初旬に膣からゴーストピルが排泄されたと報告された。以後も断続的にゴーストピルの排泄が生じたが、排泄の有無と痛みの間には特に関連はなかった。同年3月中旬に内服困難となりオキシコドン徐放錠(30mg/日)を中止して、同力価となるモルヒネ20mg/日の持続投与が開始された。鎮痛効果は同等で、過量投与に伴う症状は認めなかった。モルヒネ開始3日後に永眠された。

ゴーストピル：両患者ともオキシコドン徐放錠内服開始後より、膣からゴーストピルが時々排泄されることに気づいた。ゴーストピルについて緩和ケア医に報告があり、残量測定のため回収と保管を依頼した。(図)入院期間中は病棟スタッフが出来るだけゴーストピルを回収したが、すでに捨てられていることもあった。また症例1で在宅療養中は、訪問看護ステーションのスタッフにゴーストピルの回収を依頼した。

症例1では1月12日から2月26日にかけて5錠、症例2では2月22日から3月2日にかけて10錠のゴーストピルを回収した。回収したゴーストピルは塩野義製薬株式会社に残量の測定を依頼した。

結果を表に示した。残存率は0%～最大27.7%と幅はあるが、おおむね5%以下であり、0%も5錠であった。一方、症例1で13.6%、症例2で27.7%と高い残存率を示したゴーストピルが存在したが、その理由は不明であった。



図

表

	検体番号	回収日	錠剤(mg)	残存率(%)
症例1	1	X/1/12	5	6.7
	2	X/1/12	5	0
	3	X/1/12	10	13.6
	4	X/1/17	20	0.7
	5	X/1/26	5	1.1
症例2	6	X/2/22	不明	0
	7	X/2/23	10	0.3
	8	X/2/25	10	0
	9	X/2/27	10	4
	10	X/2/28	10	3.6
	11	X/3/1	10	5.7
	12	X/3/1	不明	0
	13	X/3/2	5	27.7
	14	X/3/2	10	2
	15	不明	10	0

考 察

便中などから排泄されたオキシコドン徐放錠のゴーストピルのオキシコドン残量に関して、いくつかの報告がある。

Anderson ら⁴⁾は検視を受けた患者の消化管中に溶解していないオキシコドン徐放錠が発見された36例でオキシコドンの血中濃度を測定して、残存しているオキシコドン徐放錠は中身がない抜け殻であることから“ゴースト・ピル”と呼称することを提唱した。

オキシコドン徐放錠は、疎水性のアミノアルキルメタクリレートコポリマーRSで造粒した徐放性顆粒をさらに疎水性のステアリルアルコールで被覆するという2相性の構造であり、薬物が放出された後も徐放性顆粒のマトリックス構造が残るので、錠剤の形が崩れない。このため錠剤が容易に崩壊せず、ゴーストピルとして排泄される可能性が高くなる。

国分ら²⁾は便中に排泄されたゴーストピル2錠を自施設の液体クロマトグラフィーで測定し、その残存率が0.00017%～0.00074%であったことを報告している。

また山崎ら³⁾も便中のゴーストピル3錠を自施設の液体クロマトグラフィーで測定して、その残存率は0.0%から0.4%であった。

便中以外のゴーストピル残量に関する報告では、人工肛門から排泄されたゴーストピル1錠を測定した結果(塩野義製薬株式会社社内資料)があった。その結果は3.6%であった。

これらの報告では、残存率は0%から12.5%と幅があるが、痛みのコントロールに関しては特に問題はなかった。糞便として排泄されたゴーストピルについては、有効成分はほぼ体内に吸収されていると考えてよいと思われる。

一方、小腸瘻から排泄されたゴーストピルに関する報告は見当たらなかった。経口投与されたオキシコドン徐放錠は小腸から吸収され、一部が肝臓で代謝を受けた後に血中を循環して、約20%は未変化体のまま、その他は代謝物と抱合体として腎排泄される¹⁾。このため、小腸瘻がある場合、十分に吸収される前に体外に排泄される可能性がある。今回の2症例ではいずれも、ゴーストピルの排泄と痛みの間に関連は見られなかった。血中濃度の測定は行っていないが、ゴーストピルの排泄の有無に関わらず、吸収されていたと考えられた。

オピオイドを他の種類や剤型に変更する場合、標準的な換算比に従って変更することが推奨されている。例えば、オキシコドン徐放錠20mgを内服している患者では、オキシコドン注射剤15mgに切り替えることで同等の鎮痛効果が得られる。

仮に小腸瘻から排泄されたゴーストピルに多くの残量が含まれていた場合、注射剤に切り替えた際に相対的に過量投与となり、重篤な副作用が生じる可能性がある。今回の2症例、15錠の小腸瘻からのゴーストピルの測定で、残量は平均4.3% (0-27)であった。また、オキシコドン徐放錠から同力価の注射剤に切り替えた際にも、過量投与に起因する傾眠、呼吸抑制などの問題は生じなかった。

今回の2症例では消化管造影を施行していないので、小腸のどの部分が皮膚瘻または腔瘻を形成していたかは不明である。瘻が口側に近い場合は、十分に薬の成分が吸収される前に排泄されてしまう可能性がある。本2症例では、小腸瘻からのゴーストピルの排泄があっても薬

剤の効果は十分に得られ、同力価の注射剤に切り替える際も特に問題は生じなかった。臨床的に、ゴーストピルの排泄の有無により痛みが変化しない場合は、小腸からの吸収は十分とみなしてよいと思われた。

ま と め

小腸瘻からオキシコドン徐放錠のゴーストピルが排泄された2症例を経験した。ゴーストピル中のオキシコドン残量はわずかであり、注射薬への切り替えも問題なかった。小腸瘻を有する患者でも、オキシコドン徐放錠は安全に使用できると考えられる。

文 献

- 1) 松田陽一. 【オピオイドを取り巻く新しい話題】 各種オピオイドの適応・投与上の注意点 オキシコドン. ペインクリニック. 2012; 33: S403-409.
- 2) 国分秀也, 村上敏史, 的場元弘ほか. オキシコドン徐放錠 (オキシコンチン) のゴーストピルにおけるオキシコドン含量. 日病薬師会誌. 2004; 40: 1011-1013.
- 3) 山崎敦子, 山崎茂, 太田伸ほか. オキシコンチン錠のゴーストピルを生じた1症例 ゴーストピルに含有されるオキシコドン量の測定. 長野赤十字病医誌. 2006; 19: 74-76.
- 4) Anderson DT, Fritz KL, Muto JJ. Oxycontin: the concept of a "ghost pill" and the postmortem tissue distribution of oxycodone in 36 cases. J Anal Toxicol. 2002; 26: 448-59.